Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Tübingen.
Vorstand: Professor Dr. F. Haffner.

Die Festsetzung von Normdosen der Arzneimittel.

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Eberhard-Karls-Universität
zu
Tübingen

vorgelegt von

Ruth Gunzenhäuser
aus Ulm a. d. Donau.

1937

Buchdruckerei Adolf Remppis, Marbach a. N.

Zum Druck genehmigt
von der Medizinischen Fakultät
der Universität Tübingen.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Dekan: Prof. Dr. Usadel
Berichterstatter: Prof. Dr. Haffner.

Die Festsetzung von Normdosen der Arzneimittel.

Die sinnvolle Verordnung eines Arzneimittels verlangt vom Arzt dreierlei:

1) Klarheit darüber, was seine Verordnung bezwecken soll, und welche arzneilichen Möglichkeiten dafür gegeben sind.

2) Entschließung über das zu wählende Mittel, seinen Applikationsort und seine Applikationsform, über Dosenhöhe und Dosenfolge.

3) Fertigkeit, durch das Rezept seine therapeutische Idee in die Tat umzusetzen.

Dieses Letztere, man möchte glauben Einfachste, scheint dem Arzt am meisten schaffen zu machen. Vor allem ist es die Dosis der Mittel, an der — wie man immer wieder vom Praktiker bestätigt erhalten kann — die Verschreibung eines individuellen Rezepts so und so oft scheitert. Und tatsächlich ist es auch gar nicht so einfach für den vielbeschäftigten Praktiker, der so viele andere Dinge gegenwärtig haben muß, diese zufälligen, gedankliche Beziehungen meistens entbehrenden Zahlengrößen im Kopfe zu behalten, falls dieses nicht infolge täglicher Uebung bereits durch das Unterbewußtsein besorgt wird.

Diesem Uebelstande abzuhelfen, schlug Professor Dr. Haffner in einem Vortrag vor dem NS.-Aerztebund im Jahre 1933 vor, zur Verständigung zwischen Arzt und Apotheker Normdosen aufzustellen, auf die sich der Arzt beim Rezeptieren beziehen kann, und so in der Lage ist, seine Arzneimittel mit voller Bestimmtheit zu verschreiben, ohne die Dosen mit Gewicht oder Prozentzahlen nennen zu müssen.

Professor Haffner hat ausdrücklich darauf hingewiesen, daß mit der Normung dieser für das Rezeptieren gedachten Bezugsdosen eine Normierung der Therapie in keiner Weise beabsichtigt sei. Er weist auch auf den Weg hin, wie der Arzt durch eine einfache Angabe im Rezept jede beliebige Individualisierung der Dosierung durchführen kann. Es

genügt, den gewünschten Bruchteil der ND oder ihr Mehrfaches anzugeben, z. B. $^1/_{20}$ ND, $^3/_4$ ND, $^1/_1$ ND, $1^1/_2$ ND, 2 ND.

Um diese vorgeschlagene Regelung in die Praxis umzusetzen, bedarf es aber noch der tatsächlichen Aufstellung dieser sogenannten Normdosen. Zweckmäßigerweise sollten diese Normdosen den mittleren Einzeldosen für den Erwachsenen entsprechen. Trotzdem allerorts von diesen Durchschnittsdosen für den Erwachsenen gesprochen wird und in allen Verordnungsbüchern Angaben darüber zu finden sind, fehlt es in Deutschland noch im Gegensatz zu den Vereinigten Staaten von Nordamerika an der einheitlichen Festlegung dieser Dosen.

Es ist mir die Aufgabe gestellt worden, die Möglichkeit einer solchen einheitlichen Festlegung von Normdosen zu prüfen, und ich möchte hier das allgemeine Ergebnis dieses Versuches mitteilen, wobei ich die sich hintereinander ergebenden Fragen abschnittsweise behandeln möchte.

1. Auswahl der zu normierenden Mittel.

Für die Normierung kommen nach dem vorher Gesagten nur solche Mittel in Frage, die dem Arzte, für das individuelle Rezeptieren zur Verfügung stehen. Wir wollen sie kurz Rezepturmittel nennen. Sie umfassen sowohl rezeptpflichtige als nicht rezeptpflichtige Mittel. Spezialitäten, die nur in Originalpackungen und damit bereits fest dosiert, als fertige Arznei, im Handel sind, sind zunächst beiseite gelassen worden.

In erster Linie sind naturgemäß die im Deutschen Arzneibuch enthaltenen Mittel zu normieren. Es ist eine leider nicht zu leugnende Tatsache, daß die Mittel des Deutschen Arzneibuches nur einen Teil der tatsächlich üblichen Rezepturmittel darstellen. Es muß also ein weiterer Kreis in Betracht gezogen werden und hierfür dürften die in der deutschen Arzneitaxe verzeichneten Mittel die gegebene Auswahl darstellen. Darin sind alle Mittel des Deutschen Arzneibuches so wie so eingeschlossen. Es finden sich darin ferner die Mittel des Ergänzungsbuches zum Deutschen Arzneibuch, außerdem auch wortgeschützte Fabrikpräparate, die der Rezeptur durch den Arzt zugänglich gemacht sind. Daß bei Zugrundelegung der

Arzneitaxe manche neuere Industriepräparate fehlen, andererseits auch viele nicht oder kaum mehr gebräuchliche ältere Mittel miteinbezogen werden, muß man in Kauf nehmen, wenn man nicht neben den vielen mehr oder weniger offiziellen Arzneimittelverzeichnissen noch ein neues aufstellen will.

2. Kennzeichnung der Zweckbestimmung der einzelnen Normdosen.

Es war von vornherein klar, daß viele Mittel mehrere Normen verlangen. Einmal wird es schon notwendig sein, bei vielen Mitteln, die äußerlich angewandt werden, neben den in Gewichtseinheiten anzugebenden Normdosen im engeren Sinne auch in Prozenten festzulegenden Normkonzentrationen aufzustellen. Zum andern werden verschiedene therapeutische Zwecke, die verschiedene Dosen oder Konzentrationen erfordern, auch jeweils ihre eigenen Normen verlangen, z. B. fordert Apomorphin als Expectorans nur etwa $^1/_{10}$ der für seine Anwendung als Emeticum notwendigen Dosis. Aehnlich liegt es bei Magen-Darmmitteln, die teils als Stomachicum teils als Laxans gebraucht werden können, wie etwa Rhabarber und verschiedene ätherische Oele.

Eine noch größere Zahl verschiedener Normen werden mitunter bei den äußerlich angewandten Mitteln benötigt. Man denke z. B. an die einesteils als hyperämisierende, andernteils als Aetzmittel verwendeten Stoffe, wie Acidum lacticum, Acidum nitricum.

Ferner wird der verschiedene Applikationsort verschiedene Konzentrationen verlangen. So ist wohlbekannt, wieviel stärker die Konzentrationen der Localanaesthetica am Kehlkopf sein müssen als am Auge, wieviel verdünnter die antigonorrhoischen Silberpräparate bei ihrer Anwendung zur Blasenspülung benutzt werden als bei ihrer Injektion in die vordere Harnröhre.

Endlich kommt es auch auf die Applikationsform (Arzneiform) an. Die Konzentration in Tropfen wird in der Regel anders sein als in der Löffelarznei.

Die einzelnen Normen nach ihren therapeutischen Zwecken zu unterscheiden — was vielleicht als das Naheliegendste er-

scheinen mag — kam aus verschiedenen Gründen nicht in Betracht. In vielen Fällen wird ja dieselbe Dosis für eine ganze Reihe verschiedener Indikationen angewandt. Insbesondere ist es auch für den Apotheker in der Regel unmöglich, aus dem Wortlaut des Rezepts seine therapeutische Bestimmung mit Sicherheit zu ersehen. Auch die Arzneiform als solche war als Unterlage für die Normierung unbrauchbar. Ob ein Mittel als Pulver, Pille oder Lösung eingenommen wird, ist im allgemeinen ohne Einfluß auf die Dosis.

Professor Haffner hat darauf vorgeschlagen, als Grundlage für die Normierung die Applikationsweise („Anwendung") zu verwenden, in der die oben besprochenen Wirkungsfaktoren, Applikationsort und Applikationsform, eingeschlossen sind.

Einheitliche Bezeichnungen für die verschiedenen Anwendungen der Arzneimittel gibt es noch nicht. Es mußte daher zunächst eine Nomenklatur geschaffen werden. Besonders notwendig war es, die verschiedenen Schleimhautanwendungen aus einander zu halten. Noch mehr Mühe aber machte es, die einzelnen Anwendungen an der äußeren Haut klar zu definieren. Es mußte unterschieden werden: intakte äußere Haut und verletzte oder kranke äußere Haut, und es mußten die zahlreichen Applikationsarten, wie Einreibung, Umschlag, Salbe, Waschung zunächst genau bezeichnet und dann in ihrer Anwendung — ob an der geschlossenen oder der verletzten äußeren Haut — genau gekennzeichnet werden. Nach diesen Vorarbeiten wurde dann von Haffner und Schultz folgende endgültige Systematik der verschiedenen Arzneimittel-Anwendungen aufgestellt. (Tab. 1).

Tabelle 1.

Die Anwendungen der Arzneimittel und ihre abgekürzten Bezeichnungen.

Erläuterungen der verschiedenen Anwendungen.	Die abgekürzten Bezeichnungen.
Einspritzung	
in die Vene	Einspritzg.-ven.
in den Muskel	Einspritzg.-musc.
unter die Haut	Einspritzg.-sbct.
in den Lumbalsack	Einspritzg.lumbal.
Perorale Verabreichung	
Tropfen, Löffelarzneien, Pulver, Pillen u. dgl.	Einnahme.
Rektale Verabreichung	
Klysma	Klysma
Suppositorien	Stuhlzäpfchen.
Inhalatorische Verabreichung	
zur Inhalationsnarkose	Inhalat-Narkot.
in Dampf- oder Nebelform	Inhalation
durch Verbrennung von Räucherpulver	Räuchermittel
durch Rauchen von Zigaretten, Zigarren	Rauchmittel.
Applikation auf Schleimhäute	
Auge	
Tropfen	Augentropfen
Spülung	Augenspülung
Salbe	Augensalbe
Streupulver	Augenpulver.
Nase	
in Dampfform	Riechmittel
Spülung	Schleimhautspülung
Pinselung	Schleimhautpinselung
Salbe zur Schnupfenbehandlung	Schnupfensalbe
Pulver zur Schnupfenbehandlung	Schnupfenpulver
Pulver zur Resorption	Schnupfpulver
Pulver zum Auslösen des Niesens	Niespulver.

Mundhöhle (und Zähne)

Flüssigkeiten zur Herstellung von Zahn-, Mund- und Gurgelwässern	Zahn-, Mundtinktur
gebrauchsfertige Mund- und Gurgelwässer	Mundspülung, Gurgelwasser, Mundwasser
Pinselung von Mundschleimhaut oder Kehlkopf	Schleimhautpinselung
Zahnputzpulver	Zahnpulver
Zahnputzpaste	Zahnpaste
Tropfen zur Dentin- und Pulpabehandlung	Zahntropfen
Einlage in Pulpahöhle oder Wurzelkanal	Zahneinlage.

Rektum

(siehe oben unter: Rektale Verabreichung).

Harnwege

Blasenspülung	Blasenspülung
Vaginalspülung	Vaginalspülung
Einspritzung in die Harnröhre . . .	Urethralinjektion
Einlage in die Harnröhre und den Cervicalkanal	Stäbchen
Vaginalkugeln	Kugeln.

Anwendung bei Wunden, Geschwüren und anderen entzündlichen Hauterkrankungen.

Spülung und Waschung	Wundspülung
Feuchter Verband	Verbandwasser
Salben-, Pastenverband	Wundsalbe, Wundöl
wenn mit gleicher Konzentration auch an der geschlossenen Haut verwendet	Salbe
Streupulver	Wundpulver.

Anwendung an der geschlossenen Haut

gebrauchsfertige Waschwasser . . .	Waschung (Waschwasser)
Flüssigkeiten und Linimente zum Einreiben	Einreibung
Feuchter Umschlag	Umschlag
Kataplasma	Breiumschlag
Pinselung	Pinselung
Cremes zur Hautpflege, Salben, Pasten	Hautsalbe
wenn mit gleicher Konzentration auch auf Wunden u. dgl. verwendet . .	Salbe
Salben zur Hautschälung	Schälsalbe
Salben zur Hautreizung	(Haut-)Reizsalbe
Aetzmittel	Aetzmittel
Streupulver, -puder	Puder
Zusätze zu Bädern	Badesalz
Enthaarungsmittel	Enthaarungsmittel
gebrauchsfertige Flüssigkeiten zur Behandlung der Haare und des Haarbodens	Haarwasser
Flüssigkeiten zur Herstellung solcher Haarwasser	Haartinktur
Oele, Salben u. dgl. zum Einfetten der Haare und des Haarbodens	Haarfett.

Mittel für die Arzneizubereitung

Flüssige Arzneigrundlage	Vehikel
Schleimzubereitung	Schleim
Salbengrundlage	Salbengrundlage
Pulvergrundlage für Pasten	Paste
Grundlage oder Verdünnungsmittel für Pulver	Pulverkonstituens
Geschmackscorrigens	(Geschmacks-)Corrigens
Geruchscorrigens	Geruchscorrigens
Farbcorrigens	Farbcorrigens.

Es kommt bei den Bezeichnungen der Tabelle auf Buchstaben an. So ist z. B. unterschieden zwischen Schnupfenpulver, Schnupfpulver und Niespulver. Das Schnupfenpulver dient zur Behandlung eines Schnupfens, das Schnupfpulver ist zur Resorption bestimmt und das Niespulver soll Niesen auslösen. Auch Mundspülung und Mundtinktur mußten schärfer gekennzeichnet werden als es sonst in der Praxis üblich ist. Mit Mundspülung wurden die gebrauchsfertigen Mund- und Gurgelwässer bezeichnet, während der Ausdruck Mundtinktur für eine Flüssigkeit gewählt wurde, die zur Herstellung von Mundwässern dient.

3. Die Festsetzung der Dosen.

Für meine Vorarbeiten für die Festsetzung der Normdosen benützte ich die verschiedenen Verordnungsbücher, hauptsächlich das Handbuch der Arzneiverordnungslehre von Klemperer und Rost 1929. In Zweifelsfällen wurden die therapeutischen Handbücher zu Rate gezogen. Nur in einigen seltenen Fällen findet sich bisher in der Literatur eine bestimmte Dosis oder Konzentration als Durchschnittsgabe angeführt. In der Regel wird ein mehr oder weniger breiter Dosenbereich angegeben, wobei zwischen den einzelnen Verordnungsbüchern zum Teil erhebliche Unterschiede bestehen. Mitunter scheinen in diesen Angaben der „üblichen" Dosen die Kinderdosen miteinbezogen zu sein. Durch eingehende Literaturvergleiche wurde schließlich auch in diesen Fällen ein einigermaßen begrenzter Dosenbereich ermittelt, der als übliche Dosierung gelten und der Bestimmung der Normdosen zugrunde gelegt werden konnte.

Bei diesen Nachforschungen und Vergleichen fiel auf, welch große Uneinheitlichkeit da und dort noch bei der Dosierung von Mitteln besteht, deren Wirkung auf dem gleichen Inhaltsstoff beruht. Besonders groß waren diese Unstimmigkeiten bei gewissen Drogenzubereitungen. So findet sich z. B. von Extr. Aurant.Cortic. 1,0—2,5 g angegeben, während von dem wesentlich verdünnteren Extr. Aurantii fld. 20—30 Tropfen als Dosis genannt werden. Von Tct. Valerianae wird etwa dieselbe Dosis

angegeben wie von dem zehnmal so starken Extr. Valerian fld. Extr. Chinae fld. wird mit 10—20 Tropfen dosiert, dagegen von dem an Alkaloiden mindestens dreimal stärkeren Extr. Chinae spirituos. 0,5 bis 2,0 als Dosis genannt, und Fol. Uvae Ursi erhält die Dosis 1,0—2,0 g, das Extract. aber ½—1 Teelöffel, also etwa die doppelte Menge.

Auch sonst wurde eine Reihe von Arzneimitteln gefunden, bei denen die angegebenen üblichen Dosen erheblich von den pharmakologisch zu fordernden Solldosen abweichen, ohne daß dafür ein anderer Grund als etwa die Preisfrage gefunden werden konnte. Beispiele finden sich hier besonders unter den Badezusätzen.

Vielfach wurden bei dieser Durchsicht der Verordnungsbücher auch erhebliche Unstimmigkeiten zwischen den als übliche Dosis angegebenen Gewichtsmengen und den dafür genannten Tropfenzahlen aufgedeckt. Offensichtlich beruhen diese Unstimmigkeiten darauf, daß bei der Umrechnung auch für spirituöse Flüssigkeiten fälschlicherweise die für Wasser gültige Beziehung 1 g = 20 Tropfen benutzt wurde. Die Richtigstellung erfolgte auf Grund der in Hagers „Handbuch der pharmazeutischen Praxis" angegebenen Tropfentabelle.

Eine besondere Neubearbeitung erforderten die Dosen der in Form von Aufgüssen oder Abkochungen viel verwendeten Pflanzenstoffe. Hier war zunächst eine Umrechnung der vielfach volumenmäßig als Teelöffel angegebenen Dosen auf Gewichtsmengen notwendig. Wieviel ein Teelöffel voll Droge wiegt, ist von verschiedenen Dingen abhängig: 1. Von der Art der Droge; Hölzer, Rinden, Wurzeln wiegen ein Vielfaches von Blättern oder Blüten; aber auch unter Hölzern, Rinden und Wurzeln bestehen zum Teil noch erhebliche Unterschiede; recht verschieden sind zum Teil auch die Gewichte von Samen. 2. Von dem Zerkleinerungsgrad der Droge. Dabei kann die Zerkleinerung sowohl erhöhend als auch erniedrigend wirken. 3. Von der bei der Abmessung angewandten Pressung und Häufung im Löffel.

Für die Zwecke der Normdosen wird in der Regel von dem als „concisum" bezeichneten Zerkleinerungsgrad auszugehen

sein und der „gestrichene“ Löffel als Maß dienen. Ein „gehäufter“ Löffel kann bis zum Doppelten des gestrichenen Löffels fassen.

In der Tabelle 2 sind die für den gestrichenen Teelöffel auf Grund von Literaturangaben und Kontrollwägungen ermittelten Gewichte einiger Species (Einzeldrogen und Drogenmischungen) angegeben.

Außer dieser Frage der Beziehung von Gewichts- und volumenmäßiger Abmessung bedurfte aber auch die Dosierung als

Tabelle 2.

Ein gestrichener Teelöffel von:	wiegt g:
Cort. Quillaiae conc.	2,4
Flor. Lavandul. tot.	0,85
Fol. Sennae conc.	1,1
Fruct. Carvi tot.	3,25
Fruct. Foeniculi tot.	2,45
Herb. Polygalae amar. conc.	1,15
Herb. Saniculae conc.	0,7
Herb. Violae tricol. conc.	1,3
Lichen island. conc.	1,1
Lign. Quajaci conc.	3,5
Rad. Liquirit. conc.	4,1
Rad. Saponar. alb. dep. conc.	3,2
Rad. Senegae conc.	2,6
Rad. Violae odorat. conc.	2,25
Semen Lini tot.	5,3
Semen Lini plv. gr.	2,95
Spec. lax.	1,5
Spec. Lini	4,0
Spec. pector.	1,5.

solche einer Klarstellung. Viele der aufgeführten Pflanzenstoffe kommen sowohl zu arzneilichen Zwecken wie auch zur Bereitung des einfachen täglichen Getränkes in Betracht. Für die zweckmäßige Dosierung der Spezies zur Bereitung eines nichtarzneilichen Tees hat das Reichsgesundheitsamt im Jahre 1936 ein neues Merkblatt herausgegeben (Merkblatt über deutsche Kräuterteemischungen für den Haushalt). Es wird dort

empfohlen, von den verschiedenen üblichen Kräutermischungen 6,0 (2 gehäufte Eßlöffel voll), von den Preißelbeerblättern 4,0 mit 1 Liter kochendem Wasser aufzubrühen und, je nachdem ob man einen milderen oder herberen Geschmack liebt, 5 Min. oder länger ziehen zu lassen, ehe man durch ein Sieb abgießt. Die Gewichtsangaben beziehen sich auf lufttrockene Drogen. Bei Verwendung frischer Kräuter wäre im allgemeinen das Fünffache an Gewicht zu nehmen.

Bei der Dosierung der zu arzneilichen Zwecken verwendeten Abkochungen und Aufgüsse ist es wohl richtig, eine etwas höhere Dosierung zu wählen als bei den rein auf geschmackliche Wirkungen abgestellten Tees. Man wird dabei etwa bis zur doppelten Dosis gehen können. Eine weitere Erhöhung ist besonders bei Decocten schon deshalb ausgeschlossen, weil die Droge zu viel des zugesetzten Wassers aufsaugt.

Wie aus den vorstehenden Erörterungen ersichtlich ist, wird man die Normdosen nicht einfach schematisch aus den in der Literatur sich findenden Angaben rechnerisch ermitteln können. In vielen Fällen wird jedenfalls die Entscheidung nur auf Grund einer abwägenden Würdigung der pharmazeutischen, pharmakologischen und klinischen Tatsachen geschehen können. Zum andern weisen die besprochenen Verhältnisse aber auch darauf hin, daß durch die Einführung von Normdosen und die damit verbundene Ueberprüfung der üblichen Dosen in vielen Fällen eine sachgemäßere Dosierung in die Wege geleitet werden könnte.

Zum Schluß danke ich Herrn Professor Dr. Haffner und Herrn Dr. Schultz für ihre eingehende Anleitung und Beratung bei der Durchführung der mir gestellten Aufgabe.

Lebenslauf.

Am 2. September 1912 bin ich, Ruth Irene Gunze[illegible]nhäuser, in Ulm a. d. Donau geboren als Tochter des damaligen Amtmanns in der Kreisregierung in Ulm Karl Gunzenhäuser und seiner Ehefrau Julie geb. Knapp. Ich besuchte die Volksschule in Sulz a. N. und in Ditzingen. Nach dreijähriger Grundschule war ich 6 Jahre in der Mädchenrealschule in Korntal und drei Jahre auf der Mädchenoberrealschule des Königin-Katharinenstifts in Stuttgart, wo ich Ostern 1931 das Maturum machte. Anschließend studierte ich Medizin an den Universitäten in Tübingen, Berlin, Königsberg und München. Im Sommer 1933 machte ich das Physikum in Tübingen, im Herbst 1936 das Staatsexamen.